

⑪ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL

DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

⑪ N° de publication : 2 785 188

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

⑫ N° d'enregistrement national : 99 13521

⑬ Int Cl⁷ : A 61 K 31/485, A 61 K 47/10, 47/14, 47/12, A 61 P 25/16

⑭

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div>⑮ Date de dépôt : 28.10.99.</div> <div>⑯ Priorité : 30.10.98 IT 98002331.</div> | <div>⑰ Demandeur(s) : CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. Società per azioni — IT.</div> |
| <div>⑲ Date de mise à la disposition du public de la demande : 05.05.00 Bulletin 00/18.</div> <div>⑳ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : <i>Ce dernier n'a pas été établi à la date de publication de la demande.</i></div> <div>㉑ Références à d'autres documents nationaux apparentés :</div> | <div>⑳ Inventeur(s) : BERNINI EVA, BRAMBILLA GAETANO et CHIESI PAOLO.</div> <div>㉒ Titulaire(s) :</div> <div>㉓ Mandataire(s) : CABINET MALEMONT.</div> |

㉔ FORMULATIONS STABLES D'APOMORPHINE EN SOLUTION.

㉕ Formulation pharmaceutique en solution pour utilisation en injection, contenant, comme ingrédient actif, du chlorhydrate d'apomorphine semi-hydraté en combinaison avec des excipients, caractérisé en ce que lesdits excipients sont choisis parmi le métabisulfite de sodium comme anti-oxydant, le para-hydroxybenzoate de méthyle et l'alcool benzylique comme conservateurs et antimicrobiens, et l'édétate de sodium comme agent stabilisant et chélatant.

FR 2 785 188 - A1



2785188

1

FORMULATIONS STABLES D'APOMORPHINE EN SOLUTION

La présente invention porte sur une formulation contenant du chlorhydrate d'apomorphine semi-hydraté en solution. En particulier, l'invention se rapporte à une formulation en solution aqueuse, stable pendant au moins deux ans jusqu'à 25°C en présence d'excipients et capable de garantir une teneur en germes microbiens faible après l'ouverture et pendant l'utilisation.

La maladie de Parkinson est une affection dégénérative progressive du Système Nerveux Central, caractérisée par une perte de neurones dans une région particulière du cerveau, la substance noire. Lesdits neurones, lorsqu'ils sont présents, synthétisent et libèrent de la dopamine, le neurotransmetteur qui est en communication chimique avec d'autres cellules, et sont ainsi désignés comme étant des neurones dopaminergiques. Les symptômes de ladite maladie comprennent la rigidité, le tremblement au repos (agitation), la pauvreté des mouvements (akinésie), la lenteur des mouvements (bradykinésie) et des changements dans la démarche et la posture. Son traitement est basé sur la compensation du manque de neurotransmission dopaminergique provoqué par la perte de cette population dopaminergique de neurones. Le traitement classique de choix met en jeu l'administration orale chronique de lévodopa qui est capable de traverser la barrière sang-cerveau, contrairement à la dopamine. La lévodopa est un promédicament et est décarboxylée dans le cerveau pour former de la dopamine. Pour augmenter la disponibilité intracérébrale de médicament non modifié, des inhibiteurs de décarboxylase périphérique sont habituellement co-administrés.

Cependant, après une période de traitement initial de 3-6 années, au cours de laquelle un effet clinique optimal de lévodopa orale est observé, des anomalies des mouvements apparaissent chez approximativement 40-60% des patients. Lesdites anomalies,

2785188

2

probablement dues à des variations des taux plasmatiques de médicament qui réduisent la disponibilité intracérébrale du médicament, consistent en mouvements involontaires pendant les périodes d'améliorations cliniques (ce que l'on appelle les épisodes de dyskinésie (périodes "on") et la ré-

5 apparition de symptômes parkinsoniens à d'autres moments (ce que l'on appelle les épisodes de bradykinésie (périodes "off")).

Plusieurs médicaments qui agissent au niveau du

10 récepteur de dopamine postsynaptique ont été récemment trouvés comme soulageant ces anomalies de la thérapie chronique par la lévodopa et augmentent de façon substantielle la durée des périodes "on" d'améliorations cliniques. Le plus puissant et efficace de ces agents,

15 l'apomorphine, est limité par une courte durée d'action et des effets secondaires. La voie d'administration orale est en fait peu satisfaisante en raison de la dégradation du médicament dans le foie, de la stomatite et du développement d'ulcères buccaux. Par conséquent, pour

20 surmonter lesdits inconvénients, une forme pharmaceutique liquide, appropriée pour une administration parentérale (sous-cutanée), est de grand avantage thérapeutique.

La disponibilité de flacons prêts à l'emploi contenant un volume approprié de la formulation devant être

25 automatiquement délivrée par une mini-pompe d'infusion portable même dans le milieu domiciliaire constituerait un nouvel avantage.

Ladite formulation et le système de délivrance se révéleraient être particulièrement utiles pour des

30 parkinsoniens compliqués, qui, en-dehors des inconvénients propres du médicament, présentent souvent de sérieuses perturbations des mouvements ainsi qu'une difficulté d'avaler.

Une exigence importante pour une formulation

35 acceptable est sa stabilité physico-chimique, de façon à garantir une durée de conservation suffisante.

Il est cependant connu par la littérature que la

2785188

3

préparation de formulations thérapeutiques de solutions d'apomorphine pose des problèmes par suite de son instabilité chimique. L'apomorphine est en fait une molécule assez instable qui se dégrade facilement en solution, lorsqu'elle est exposée à l'atmosphère. Les voies d'oxydation sont très dépendantes du pH de la solution et elles ont été décrites en premier par Rehse K (Arch. Pharm. 302, 487, 1968).

L'une des voies de dégradation principales est l'oxydation du groupe du catéchol (dihydroxybenzoïque), qui donne naissance à des produits colorés de façon intense (chinoisés). Les cristaux d'apomorphine blancs ou blanc grisâtre virent rapidement au verdâtre lors de l'exposition à l'air et à la lumière.

Le problème majeur prétendu pour la préparation de formulations injectables d'apomorphine est donc celui d'obtenir des solutions stables qui restent également transparentes et incolores (ou jaune pâle). Bien que l'intensité de la couleur ne soit pas un indicateur fiable de l'étendue de l'oxydation et qu'une solution fortement pigmentée pourrait encore contenir 98% de la substance d'origine (Burkman AM J Pharm Sci 54, 325-326, 1965), il est un fait cependant que si la solution a viré au vert, il est nécessaire de mettre au rebut la formulation même s'il n'est pas certain qu'elle est devenue inutilisable. Des formulations stables dans des conditions de stockage dans l'environnement (température ambiante et, éventuellement, protection vis-à-vis de la lumière) sont particulièrement préférées. Des anti-oxydants, tels que l'acide ascorbique, l'édétate disodique, le pyrosulfite de sodium ou le métabisulfite de sodium, ont été utilisés pour surmonter l'inconvénient mentionné ci-dessus. Cependant, les anti-oxydants peuvent être utilisés seulement en petites concentrations, étant donné que le métabisulfite de sodium, par exemple, donne naissance à des précipités par suite de la complexation avec l'apomorphine. La vitesse d'oxydation peut également être retardée par ajustement du

2785188

4

pH de la solution entre 3 et 4 et par élimination de l'oxygène dissous.

D'autres exigences pour une formulation parentérale acceptable sont la stérilité ainsi qu'une qualité microbiologique suffisante pendant l'utilisation. Etant donné que l'apomorphine est administrée par infusion lente pendant une période de temps pouvant atteindre 24 heures, des conservateurs doivent être ajoutés à la solution de façon à éviter une contamination microbienne après l'ouverture des flacons.

Cependant, la présence de nouveaux excipients tels que des conservateurs peut affecter la stabilité en affectant quali-quantitativement les voies de dégradation ; de plus, des conservateurs pourraient introduire des contaminants, tels que des traces de métaux lourds qui jouent le rôle de catalyseurs de réactions d'oxydation.

En considération de tous les problèmes et inconvénients rapportés, il serait hautement avantageux de proposer des flacons contenant un volume approprié d'une formulation stérile de chlorhydrate d'apomorphine pour être délivré de façon efficace par infusion sous-cutanée, ladite formulation assurant en outre une durée de conservation suffisante de l'ingrédient actif à la température ambiante et une garantie d'une faible teneur en germes après l'ouverture et pendant l'utilisation.

La stabilité et l'acceptabilité des préparations de l'état antérieur de la technique sont assez peu satisfaisantes du point de vue chimico-pharmaceutique. De plus, lors d'un stockage de longue durée, une diminution de la teneur est souvent observée, ce qui n'est pas conforme aux dernières exigences de l'ICH (International Conference Harmonisation) pour les formulations pharmaceutiques.

Maloney TJ et al. (Aust J Hosp Pharm 1985, 15, 34) ont décrit une solution à 0,1% p/v de chlorhydrate d'apomorphine contenant 0,1% p/v de métabisulfite de sodium, préparée par filtration aseptique. L'air a été remplacé par de l'azote stérile. Néanmoins le produit

2785188

5

s'est avéré être d'une stabilité limitée (un an) et il devait de toute façon être stocké au-dessous de 8°C.

Brookes RW et al. (Pharmacy Practice Research 1991, 247, R11) ont décrit des solutions à 1% p/v de chlorhydrate d'apomorphine stérilisées par passage à l'autoclave, contenant 0,15% p/v de métabisulfite de sodium et/ou d'autres anti-oxydants (0,05% p/v d'édétate de sodium et 0,1% p/v d'acide ascorbique). Toutes les préparations manifestent une certaine dégradation déjà lors du relâchement de la pression.

Lundgren P et al. (Acta Pharm Suecica 1970, 7, 133) ont recherché la stabilité de solutions à 0,5% p/v de chlorhydrate d'apomorphine avec différentes combinaisons de pyrosulfite de sodium 0,1% p/v, édétate de sodium 0,01% p/v, acide chlorhydrique 0,1M 0,3% p/v. Des échantillons ont été stockés à l'état non ouvert à 25°C et entre 2 et 8°C et à 25°C avec ouverture fréquente des récipients. Au bout de 205 jours, une dégradation allant jusqu'à 10% s'est produite dans n'importe quelle préparation.

Wilcox R E et al. (J Pharm Sci 1980, 69, 974-976) ont démontré que l'acide ascorbique 10% p/v ou le bisulfite de sodium 0,052% p/v et 2% p/v ont limité la dégradation à moins de 10% lorsque des solutions aqueuses à 0,02% p/v de chlorhydrate d'apomorphine ont été stockées à la température ambiante.

Une solution stable à 1% p/v de chlorhydrate d'apomorphine pour l'injection est encore couramment sur le marché sous la forme de flacons de 2 et 5 ml (Britaject[®]) contenant du métabisulfite de sodium et de l'HCl pour ajuster le pH.

Il a maintenant été découvert et c'est l'objet de la présente invention qu'une formulation comprenant de préférence 1% p/v de chlorhydrate d'apomorphine en solution aqueuse en présence d'une combinaison quali-quantitative particulière d'excipients s'est révélée être suffisamment

2785188

6

physiquement et chimiquement stable pour une utilisation pharmaceutique en garantissant simultanément une bonne qualité microbiologique après l'ouverture et pendant l'utilisation tel que cela est spécifiquement requis par les directives ICH/CPMP pour des formulations injectables (CPMP/ICH/380/95: durée de conservation maximale pour des produits stériles pour l'utilisation humaine après première ouverture ou après reconstitution).

La formulation de l'invention, qui a été optimisée en gardant la quantité et le nombre des excipients aussi faibles que possible, contient du métabisulfite de sodium en tant qu'anti-oxydant, du para-hydroxybenzoate de méthyle et de l'alcool benzylique en tant que conservateurs et anti-microbiens, et de l'édétate de sodium en tant qu'agent stabilisant et chélatant. Le pH se situe avantageusement dans la plage de 3,5 à 3,8 et est, de préférence, de 3,7.

Au bout de deux années de stockage à la température ambiante (25°C), la solution reste encore transparente et pratiquement incolore (jaune pâle), et sa teneur en l'ingrédient actif est de plus de 97% ; de plus, le système conservateur conserve encore son efficacité microbiologique après 28 jours.

Bien que dans l'état antérieur de la technique, il soit indiqué que l'édétate disodique n'apparaissait pas comme ayant un quelconque nouvel effet stabilisant (Lundgren P et al. Acta Pharm Suecica 1970, 7, 133), il a été découvert de façon surprenante qu'en présence d'autres ingrédients tels que des conservateurs, ledit agent chélatant aide de façon significative à empêcher la coloration et à maintenir stable la formulation.

La formulation a été adoptée pour la fabrication, dans des conditions stériles, de flacons de 5 ml pour une utilisation parentérale, à administrer de façon préférée par infusion sous-cutanée au moyen d'une mini-pompe portable.

La préparation de la formulation est décrite dans l'Exemple suivant.

2785188

7

EXEMPLE 1

Composition quantitative pour une unité pharmaceutique

| | | |
|----|-------------------------------------------|------------------|
| 5 | Composé | Quantité (mg) |
| | Chlorhydrate d'apomorphine semi-hydraté . | 50 |
| | Métabisulfite de sodium | 5 |
| | Edétate de sodium | 0,5 |
| 10 | Para-hydroxybenzoate de méthyle | 5 |
| | Alcool benzylique | 50 |
| | Acide chlorhydrique 1N | q.s. pour pH 3,7 |
| | Eau stérile pour injection | q.s. pour 5,0 ml |

15

Préparation de la solution

De l'eau stérile pour injection est chauffée à 80-85°C et du para-hydroxybenzoate de méthyle y est ensuite dissous. La solution est refroidie jusqu'à la température ambiante sous agitation modérée. Ensuite, du métabisulfite de sodium, de l'édétate de sodium, de l'alcool benzylique sont ajoutés à la solution, en maintenant la préparation sous agitation modérée jusqu'à solubilisation complète de tous les composants.

Le pH est ajusté par de l'acide chlorhydrique 1N à une valeur se situant dans la plage de 3,5 à 3,8.

La solution est désaérée par de l'azote, puis du chlorhydrate d'apomorphine semi-hydraté est ajouté en maintenant la préparation sous agitation modérée jusqu'à solubilisation complète de l'ingrédient actif.

La solution résultante est diluée jusqu'au volume final avec de l'eau stérile pour injection, puis elle est désaérée avec de l'azote.

Pour la préparation de la formulation pharmaceutique finale, la solution est soumise à une stérilisation par filtration à travers une membrane de

2785188

8

0,22 μm sous pression d'azote, puis elle est répartie en flacons jaunes de 5 ml.

EXEMPLE 2

5

Détermination de la stabilité de la formulation

Des flacons contenant la formulation ont été stockés dans des conditions de longue durée, à savoir à une température de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ et sous une humidité relative de $60 \pm 5\%$.

L'aspect et le pH de la solution ont été surveillés à divers moments. La teneur en chlorhydrate d'apomorphine ainsi que la teneur en ses produits de dégradation ont été déterminées respectivement par HPLC et par CCM. La stérilité a été testée conformément à F.U. IX Ed., page 227.

Les résultats sont rapportés dans le Tableau suivant.

9

2785188

Tableau

| Temps | Aspect | pH | Apomorphine % | Impur./Dégrad. % | Stérilité |
|---------|-------------|------|---------------|------------------|-----------|
| 0 | jaune clair | 3,09 | 100,0 | <0,3 | conforme |
| 3 mois | jaune clair | 3,05 | 100,0 | 0,5 | - |
| 6 mois | jaune clair | 2,99 | 97,3 | 1,25 | conforme |
| 9 mois | jaune clair | 2,94 | 98,1 | 1,25 | - |
| 12 mois | jaune clair | 2,94 | 97,2 | 0,9 | conforme |
| 18 mois | jaune clair | 2,84 | 98,6 | 0,75 | - |
| 24 mois | jaune clair | 3,05 | 99,8 | 0,75 | conforme |

Les résultats obtenus démontrent que la formulation de l'invention reste stable lors du stockage jusqu'à 25°C pendant deux ans.

2785188

10

REVENDEICATIONS

1 - Formulation pharmaceutique en solution pour utilisation en injection, contenant comme ingrédient actif, du chlorhydrate d'apomorphine semi-hydraté en combinaison avec des excipients, caractérisé en ce que lesdits excipients sont choisis parmi le métabisulfite de sodium comme anti-oxydant, le para-hydroxybenzoate de méthyle et l'alcool benzylique comme conservateurs et anti-microbiens, et l'édétate de sodium comme agent stabilisant et chélatant.

2 - Formulation pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le chlorhydrate d'apomorphine semi-hydraté se trouve à une concentration de 1% p/v, l'anti-oxydant, à une concentration de 0,1% p/v, et l'agent chélatant, à une concentration de 0,01% p/v.

3 - Formulation pharmaceutique selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que le pH de la solution se situe dans la plage de 3,5 à 3,8 et est, de préférence de 3,7.